



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Infeções oportunistas do SNC definidoras de SIDA - revisão da literatura e estudo retrospectivo de cinco anos (2011-2015) num Serviço de Doenças Infecciosas

Carolina Isabel Ferreira Gonçalves

Junho 2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Infeções oportunistas do SNC definidoras de SIDA - revisão da literatura e estudo retrospectivo de cinco anos (2011-2015) num Serviço de Doenças Infeciosas

Carolina Isabel Ferreira Gonçalves

Orientado por:

Dr. Fernando Maltez

Junho 2017

Resumo

O prognóstico dos doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) melhorou com a introdução da terapêutica antirretrovírica (TARV) e o seu uso alargado, permitindo reduzir significativamente a incidência de infeções associadas a esta doença e, consequentemente, aumentando a sobrevida dos doentes. No entanto, o acesso à TARV ainda não é generalizado e algumas manifestações clínicas oportunistas, sobretudo associadas a estádios mais avançados da infeção por VIH, ainda são frequentes nomeadamente as do sistema nervoso central (SNC).

As infeções oportunistas (IO) do SNC surgem geralmente quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ é inferior a 200 células/ μ L, por vezes, com elevada carga vírica de VIH e podendo o doente apresentar várias infeções em simultâneo. Elas podem ser a primeira manifestação clínica de infeção por VIH ou a primeira doença definidora da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

O conhecimento das principais características clínicas, diagnósticas e terapêuticas de cada uma das IO do SNC definidoras de SIDA é importante, para poder diminuir, a elevada morbilidade e mortalidade que lhes estão associadas. Com este objetivo foi realizada uma revisão da literatura, bem como uma análise retrospectiva de todos os doentes internados nos últimos cinco anos (2011-2015) no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital Curry Cabral (HCC) com aquele diagnóstico, tendo-se verificado que entre as IO do SNC a toxoplasmose é a mais frequentemente diagnosticada e geralmente está associada a estádios avançados da doença e a grande imunossupressão.

Palavras- Chave:

VIH/SIDA, sistema nervoso central, infeções oportunistas

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML”

Abstract

The prognosis of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection has improved with the introduction of antiretroviral therapy (ART) and its widespread use, allowing a significant reduction in the incidence of infections associated with this disease and, consequently, increasing patients survival. However, access to ART is still not widespread and some opportunistic clinical manifestations, especially associated with more advanced stages of HIV infection, are still frequent, especially in the central nervous system (CNS).

Opportunistic infections (OI) of the CNS usually arise when the TCD4⁺ lymphocyte count is less than 200 cells/ μ L sometimes with a high HIV viral load and the patient may have several infections simultaneously. They may be the first clinical manifestation of HIV infection or the first AIDS-defining disease (AIDS).

Knowledge of the main clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of each of the OI of the CNS defining AIDS is important in order to reduce the high morbidity and mortality associated with them. A review of the literature, as well as a retrospective analysis of all patients hospitalized in the last five years (2011-2015) at the Curry Cabral Hospital (HCC), with that diagnosis, were carried out. Among OI of CNS toxoplasmosis is the most frequently diagnosed and is usually associated with advanced stages of the disease and major immunosuppression.

Keywords:

HIV/AIDS, central nervous system, opportunistic infections

Índice

| | |
|---|-----------|
| Introdução | 9 |
| Infecções oportunistas do SNC definidoras de SIDA | 11 |
| Toxoplasmose cerebral | 11 |
| Linfoma primitivo do SNC..... | 13 |
| Tuberculose cerebral..... | 15 |
| Criptococose | 17 |
| Leucoencefalopatia multifocal progressiva | 19 |
| Citomegalovirose..... | 21 |
| Estudo retrospectivo de cinco anos (2011-2015), num Serviço de Doenças Infeciosas..... | 23 |
| Objetivos..... | 23 |
| Material e Métodos | 23 |
| Resultados..... | 24 |
| Discussão | 30 |
| Conclusão | 31 |
| Agradecimentos | 32 |
| Bibliografia..... | 33 |

Índice de quadros

1. **Quadro 1** - Número de doentes infetados por VIH e com o diagnóstico de IO do SNC.....24
2. **Quadro 2** – Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de 19 doentes infetados por VIH e com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral.....27

Lista de acrónimos

ADN – ácido desoxirribonucleico
CMV – citomegalovírus
HCC – Hospital de Curry Cabral
HIC – hipertensão intracraniana
IO – infeções oportunistas
SIRI – síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
JC – John Cunningham
LCR – líquido cefalorraquidiano
LMP – leucoencefalopatia multifocal progressiva
LP – linfoma primitivo
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – reação em cadeia da polimerase
PET – tomografia por emissão de positrões
PL – punção lombar
RM – ressonância magnética
SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida
SNC – sistema nervoso central
SPECT – tomografia por emissão fotónica simples
TARV – terapêutica antirretrovírica
TB – tuberculose
TC – tomografia computadorizada
VEB - vírus Epstein-Barr
VIH – vírus da imunodeficiência humana

Artigo redigido de acordo com o novo Acordo Ortográfico, aprovado em 2008 e com implementação obrigatória desde 2015

Introdução

A infeção por VIH é um problema grave de saúde a nível global que até ao final de 2015, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), afetava cerca de 36.7 milhões de pessoas, das quais, 17 milhões estavam sob TARV.¹ Nos últimos anos, com a introdução da TARV, foi possível transformar a história natural desta infeção de uma doença rapidamente fatal, para uma doença crónica com sobrevida e longevidade semelhantes à do indivíduo não infetado.²

No entanto, o uso desta terapêutica ainda não está generalizado e as IO continuam a preocupar e a representar um grande desafio diagnóstico e terapêutico, principalmente as do SNC. Pela morbilidade e mortalidade que têm, é importante melhorar a sua abordagem.³

As principais doenças oportunistas do SNC são a toxoplasmose cerebral, o linfoma primitivo (LP), a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), a tuberculose (TB) cerebral, a criptococose e a citomegalovirose.³

Habitualmente surgem em estádios avançados da infeção por VIH, quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ é inferior a 200 células/ μ L e quando a carga vírica excede os 100.000 cópias/ml. A sua prevalência é muito variável com a área geográfica e está muito relacionada com o cumprimento ou não da TARV. Nos países desenvolvidos, apesar da notável diminuição da sua incidência, os casos observados estão fortemente ligados à má adesão terapêutica e abandono do seguimento clínico sendo mais frequente a infeção por toxoplasma. Já nos países em vias de desenvolvimento estão mais relacionadas com a falta de acesso à TARV devido ao seu elevado custo, e ainda pelo facto de algumas delas serem endémicas de determinadas regiões. A TB e a criptococose, por exemplo, são das principais manifestações neurológicas em regiões como a Ásia e África Subsaariana.^{3,4,5,6}

De uma forma geral, a sintomatologia de cada uma destas IO embora inespecífica tem as suas particularidades, principalmente quando presentes em doentes com infeção por VIH, sendo fundamental um elevado grau de suspeição clínica. O seu diagnóstico correto e atempado é fundamental e deve ser feito em combinação com exames complementares de diagnóstico, nomeadamente imagiológicos, moleculares, serológicos, citoquímicos e bioquímicos. É indispensável a avaliação do estado imunológico do doente.^{7,8}

A TARV para supressão da replicação vírica de VIH é fundamental, enquanto a terapêutica específica para cada uma das IO, se estiver disponível, deverá ser mantida até que a contagem de linfócitos TCD4⁺ suba para valores acima das 200 células/ μ L.^{7,9}

Nestes doentes, é necessária uma atenção especial, à síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI). Esta é uma entidade encontrada habitualmente em doentes com elevado grau de imunossupressão e com uma IO. Consiste num agravamento clínico nos primeiros meses após o início da terapêutica, em concomitância com a melhoria da resposta imunológica, manifestada pelo aumento da contagem celular de linfócitos TCD4⁺ e pela diminuição dos níveis da carga vírica.¹⁰

A sua etiologia ainda não é completamente compreendida, mas ocorre, uma resposta imunológica aumentada a antigénios quer infecciosos quer não infecciosos, a qual pode envolver o SNC. A incidência de doentes com IRIS envolvendo agentes oportunistas do SNC é estimada em 1% podendo resultar de agravamento dos sintomas da infeção oportunista em tratamento, após o início da TARV ou, não estando diagnosticada, ser esta desmascarada pela resposta imunológica induzida pela TARV.¹⁰

Infecções oportunistas do SNC definidoras de SIDA

Toxoplasmose

A toxoplasmose provocada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita obrigatório intracelular, é nos países desenvolvidos a IO mais comum do SNC entre a população infetada por VIH, sendo a principal causa de lesão ocupante de espaço e resultando numa encefalite necrotizante.^{11,12} Habitualmente, surge quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ é inferior a 100 células/ μ L podendo, ser observada com valores superiores, mas raramente ultrapassando as 200 células/ μ L.^{8,9,11}

A toxoplasmose pode resultar de uma infeção primária ou de reativação do microrganismo. Neste último caso, após a ingestão dos oócitos, estes transformam-se em taquizoitos (a sua forma ativa) que de seguida se replicam e originam cistos com bradizoitos os quais permanecem no cérebro, no músculo esquelético e no músculo cardíaco. Quando ocorre a imunossupressão, os linfócitos TCD4⁺ tornam-se incapazes de conter a infeção latente e desta forma os taquizoitos reiniciam a replicação.^{3,12} Geralmente esta ocorre depois de um diagnóstico de infeção por VIH, no entanto, estão reportados alguns casos em que é a sua primeira manifestação clínica.¹³

Manifestações Clínicas

O quadro clínico apresenta-se habitualmente de uma forma subaguda ao longo de dias a semanas. Inicialmente, com sintomas constitucionais e cefaleias e, mais tarde, com alterações do estado mental, como confusão, sonolência e convulsões; défices motores e sensoriais; perturbações da linguagem; envolvimento dos nervos cranianos; alterações visuais; desequilíbrio; meningismo e ainda manifestações neuropsiquiátricas. É um quadro muito inespecífico e qualquer défice pode ser observado.^{8,11,14}

Diagnóstico

A ressonância magnética (RM) é o método imagiológico com maior sensibilidade. Nesta podem evidenciar-se lesões pequenas (um a dois centímetros) e múltiplas, tipicamente hipo/isointensas em T2 com intenso edema vasogénico com sinal

de alta intensidade em redor, localizando-se preferencialmente ao nível do tálamo, junção cortico-medular e gânglios da base. Na tomografia computadorizada (TC) observam-se múltiplas áreas com anormal hipodensidade. Após contraste, em ambos os exames, as lesões apresentam-se com aspeto nodular ou realce periférico regular em anel. Lesões únicas também podem ocorrer, sendo vistas em 14 a 21% dos pacientes e, ocasionalmente, pode evidenciar-se hemorragia e envolvimento do corpo caloso.^{7,8,9,13} Estes achados são altamente sugestivos de toxoplasmose, todavia, são encontrados em menos de 30% dos casos e, eventualmente, qualquer zona do cérebro pode ser afetada.^{9,11}

Os testes moleculares para deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN) de toxoplasma por reação em cadeia de polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR) têm uma especificidade alta, entre 96 a 100%, mas têm uma sensibilidade muito variável, entre 11,5 a 100%.^{9,11} Quanto às serologias, a positividade para as imunoglobulinas IgG é encontrada em cerca de 85% dos pacientes e a presença de títulos elevados permite a evidência serológica de infeção.^{7,12} Já um resultado negativo não permite excluir a sua presença, na medida em que pelo menos 20% dos doentes não têm anticorpos detetáveis.⁹

Como último recurso, para um diagnóstico definitivo, pode ser realizada uma biópsia de tecido cerebral para observação dos taquizoitos e das formas quísticas. Contudo, trata-se de um procedimento altamente invasivo sendo apenas justificável em situações de atipia clínico-radiológica e de ausência de melhoria após a terapêutica.¹³

Tratamento e Prognóstico

Relativamente ao tratamento, há uma rápida resposta à antibioterapia, e a melhoria clínica, habitualmente, antecede a melhoria neuro-radiológica, que pode ser observada até seis meses após início da terapêutica. Esta, consta de sulfadiazina combinada com pirimetamina e ácido fólico em esquema de indução durante pelo menos seis semanas seguido de esquema de manutenção até se alcançar a reconstituição imunológica (persistência de contagem celular de linfócitos TCD4⁺ acima das 200 células/ μ L) de forma a suprimir a reativação do protozoário, uma vez que é apenas efetiva contra as formas ativas, os taquizoitos. Em alternativa, a sulfadiazina pode ser substituída pela clindamicina. O tratamento deve ser instituído de forma empírica

quando observadas as lesões típicas focais e, caso não se verifique uma evolução favorável dentro de 10 a 14 dias, então dever-se-á considerar outra entidade. A monitorização imagiológica das lesões após a instituição da terapêutica também está recomendada. Se houver um grande efeito de massa pode recorrer-se aos corticosteroides.^{3,8,9,11}

A profilaxia primária com cotrimoxazol é aconselhada para todos os doentes com contagem de linfócitos TCD4⁺ abaixo das 100 células/ μ L e que tenham anticorpos anti IgG positivos para toxoplasma.²

O prognóstico destes doentes, depende da instituição atempada da terapêutica específica e da TARV, de forma a melhorar a resposta imunológica. A ausência desta, pode levar à recorrência do quadro e a uma evolução para o coma e a para a morte, em dias ou semanas.⁸

Linfoma primitivo do SNC

O LP do SNC é, atualmente, uma manifestação rara entre os doentes portadores de VIH que ocorre, tipicamente, com contagens de linfócitos TCD4⁺ abaixo das 50 células/ μ L e em dois terços ou mais dos indivíduos após outra doença definidora de SIDA.^{2,3,11}

O LP é a segunda principal causa de lesão ocupante de espaço do SNC e a sua patogénese está associada a múltiplas alterações genéticas e a infeção por vírus Epstein Barr (VEB).^{3,8} Esta doença corresponde a apenas 20% de todos os casos de linfoma. Nos restantes 80%, o envolvimento do SNC é secundário a um linfoma sistémico.^{3,11} O tipo histológico mais comum é o linfoma difuso de células B gigantes.²

Manifestações Clínicas

O quadro clínico manifesta-se de forma mais insidiosa e progressiva comparativamente à toxoplasmose e as características clínicas são igualmente inespecíficas e variadas. Podem incluir letargia, cefaleias, confusão, convulsões, alterações cognitivas, hemiparesia e afasia ou; sintomas sugestivos de envolvimento apenas meníngeo e da medula espinhal. Os sintomas sistémicos tipo B, habitualmente, não estão presentes.^{2,3,8}

Diagnóstico

A análise bioquímica e citológica do LCR pode mostrar pleocitose, aumento de proteínas e presença de linfócitos malignos, mas habitualmente não é muito informativa.^{3,8} Já a técnica de amplificação por PCR para deteção do ADN do VEB no LCR, detetada em 50% de todos os casos, tem sensibilidade e especificidade altas, de 83 a 100% e de 93 a 100%, respetivamente, sendo fortemente indicadora de LP, quando positiva.²

O LP e a toxoplasmose, como principais entidades responsáveis por lesões ocupantes de espaço do SNC, devem ser corretamente diferenciadas. Tanto na TC como na RM, o LP, comparativamente à toxoplasmose, manifesta-se por lesões em menor número (uma a três), maiores (mais de três centímetros) e com realce heterogéneo após o contraste. As lesões localizam-se predominantemente na região supratentorial e espalham-se ao longo dos tratos da substância branca, sendo observado com maior frequência o envolvimento do corpo caloso e das regiões periventriculares.^{2,3,11} Tanto podem encontrar-se lesões solitárias como lesões múltiplas. Todavia, em alguns casos, as lesões apresentam um padrão semelhante ao da toxoplasmose e, em 15% dos doentes é detetada seropositividade para os anticorpos anti-toxoplasma.^{2,7}

A tomografia por emissão fotónica simples (SPECT) com recurso ao isótopo de tálio pode ser um método útil para diferenciar estas duas entidades, estando indicada quando não há melhoria após terapêutica empírica para toxoplasma.^{3,7} Por meio desta técnica é detetado no LP uma captação do isótopo, por existir aumento da atividade metabólica, ao contrário do que acontece na toxoplasmose, onde predomina uma atividade necrótica. Esta capacidade confere-lhe uma sensibilidade e especificidade superiores a 90% pelo que em combinação com a deteção do ADN de VEB por PCR no LCR torna possível um diagnóstico altamente sensível e específico.^{2,7} Pode também realizar-se uma tomografia por emissão de positrões (PET) com fluorodesoxiglicose, com resultado igualmente positivo no linfoma e negativo na toxoplasmose. Para além destes exames pode ainda recorrer-se à espectroscopia por RM que demonstra uma elevação dos níveis de colina e à RM de perfusão, onde se deteta um aumento do fluxo sanguíneo cerebral nas lesões por linfoma.⁹

Tratamento e Prognóstico

O LP tem, normalmente, um mau prognóstico, com sobrevivências médias de dois meses após o seu aparecimento. O tratamento consiste na realização de radioterapia em combinação com a corticoterapia permitindo aumentar a sobrevivência para dois a cinco meses. Em conjunto com a radioterapia, o metotrexato tem sido utilizado em altas doses, permitindo atingir sobrevivências médias de um a dois anos. A quimioterapia também pode ser considerada com a radioterapia, mostrando algum benefício em doentes cujos níveis de linfócitos TCD4⁺ se encontrem relativamente elevados.

A TARV deve ser iniciada assim que possível.^{2,3,8}

Tuberculose cerebral

A TB, provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, é a IO mais comum associada à infeção por VIH e o envolvimento cerebral constitui uma doença definidora de SIDA.^{8,9} Esta micobactéria infeta cerca de um terço da população mundial e é prevalente na Ásia, África Subsariana e Europa de Leste.^{3,4,5,6}

Este microrganismo é geralmente adquirido por via inalatória e o envolvimento do SNC pode resultar de uma infeção primária com disseminação hematogénica ou de reativação de um foco latente quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ desce abaixo das 200 células/ μ L. Nestes doentes, infetados por VIH, a disseminação dá-se rapidamente originando tuberculomas e abscessos no parênquima cerebral com consequente rotura e surgimento de meningite, sendo esta a principal forma de apresentação de TB cerebral.³ Também podem observar-se lesões isquémicas e de enfarte cerebral e envolvimento da medula espinhal, com infiltração vertebral (doença de Pott) e formação de abscessos.⁸

Na forma meníngea, mais proeminente ao nível das cisternas basais e polígono de Willis, a infeção por VIH faz com que algumas características típicas da meningite tuberculosa se alterem, determinando a existência de uma menor produção de exsudado basal, menor ocorrência de hidrocefalia obstrutiva, e maior quantidade de bacilos no parênquima cerebral e nas meninges.⁹

Manifestações Clínicas

A meningite por TB pode apresentar-se de forma aguda ou crónica com cefaleias, febre, vômitos, anorexia, fadiga, rigidez da nuca, diplopia, surdez, sinais focais, entre outros. No entanto, nos indivíduos portadores de VIH, poderá encontrar-se com maior frequência uma alteração do estado de consciência e a evolução para um estado de coma profundo. Ocasionalmente, pode apresentar-se com demência progressiva e alterações da personalidade.^{8,15}

Diagnóstico

A análise das características bioquímicas do LCR mostra pleocitose, com predomínio de linfócitos, hipoglicorráquia e aumento das proteínas e a cultura, para deteção de *Mycobacterium tuberculosis* tem baixa sensibilidade podendo recorrer-se a testes de amplificação dos ácidos nucleicos. No entanto, apesar desta baixa sensibilidade, em doentes seropositivos para VIH, constata-se com maior frequência, uma maior positividade nas culturas, provavelmente por haver uma maior capacidade de disseminação no LCR.^{3,13,15}

No que respeita aos métodos de imagem, através da RM e da TC é possível observar o espessamento meníngeo, os abscessos e os tuberculomas, as zonas de enfarte e, quando presentes, os sinais de hidrocefalia, como a dilatação ventricular.⁸ Numa fase inicial, são mais frequentemente observadas as lesões por enfarte cerebral e efeito de massa do que a típica hidrocefalia obstrutiva.

Os tuberculomas, quando existem, são usualmente supratentoriais, com tamanho inferior a um centímetro e podem ser tanto solitários como múltiplos. Mostram-se hipointensos em T2 na RM nos estádios iniciais e hiperintensos com cápsula isointensa à medida que progridem para a formação de necrose caseosa. Os abscessos são maiores que os tuberculomas, com mais de três centímetros, têm um curso clínico mais acelerado e são frequentemente solitários, mostrando realce em anel após contraste na RM.^{9,14,15}

A exclusão de TB pulmonar é útil de forma a apoiar o diagnóstico de uma TB cerebral, já que em cerca de 65% dos indivíduos é encontrado envolvimento pulmonar concomitante.^{9,14}

Tratamento e Prognóstico

A meningite tuberculosa é a forma de apresentação mais devastadora deste microrganismo com uma mortalidade que excede os 50%, sendo superior quando na presença de um organismo multirresistente. Estes achados tornam o seu diagnóstico e tratamento precoce essenciais.¹⁵

A terapêutica consiste na combinação de antibacilares com a TARV, devendo ter-se em atenção as interações medicamentosas e a SIRS.^{8,10}

Criptococose

A criptococose é a infeção fúngica do SNC mais comum nos doentes infetados por VIH e é provocada por *Cryptococcus neoformans*. Anteriormente à utilização da TARV era observada em cerca de 10% dos doentes, no entanto, apesar da diminuição atual, a sua incidência ainda constitui uma das principais causas de manifestações neurológicas em regiões como a Ásia e África Subsariana.^{3,9,14}

A criptococose é adquirida por meio da inalação de esporos e pode originar uma infeção pulmonar ou disseminada, que por via hematogénica chega ao SNC, ou pode permanecer latente, até reativação por imunossupressão, quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ é habitualmente inferior a 100 células/ μ L. Todavia, em três quartos dos doentes com diagnóstico de SIDA, desenvolve-se com contagens celulares inferiores a 50 células/ μ L.^{3,9,17} Embora associada mais frequentemente ao estágio terminal de infeção por VIH, pode ser a sua primeira manifestação clínica.¹⁶

Manifestações clínicas

Manifesta-se por um quadro subagudo, de meningite ou de meningoencefalite e, por vezes, com lesão ocupante de espaço, sendo os principais sintomas a febre, as cefaleias e o mal-estar geral. Os típicos sinais e sintomas de meningite, como a rigidez da nuca e a fotofobia, ocorrem em apenas um quarto a um terço dos doentes. Manifestações de encefalopatia como letargia, alteração do estado mental e da personalidade e perda de memória também podem estar presentes. Em cerca de metade

dos doentes, ocorre um aumento da pressão intracraniana, decorrente do processo meníngeo e do edema cerebral.^{16,17}

Diagnóstico

Na avaliação do LCR, a deteção do antígeno criptocócico parece ser o exame mais sensível e a sua deteção no plasma mostra-se igualmente útil na impossibilidade de realização de punção lombar (PL). As culturas e o exame direto com tinta-da-china do LCR são positivas na maioria dos casos, o que permite auxiliar o diagnóstico. O LCR pode mostrar pleocitose, aumento das proteínas e hipoglicorraquia, no entanto pode ser normal em cerca de metade dos doentes.^{16,17}

Em todos os doentes, deve ser determinada a pressão do líquido de forma a detetar-se a presença de hipertensão intracraniana (HIC), já que esta pode cursar de modo silencioso.¹⁷

Os exames de imagem, na maioria das vezes, não mostram alterações específicas sendo a RM o mais adequado.^{9,16} Podem evidenciar sinais de meningoencefalite e de hidrocefalia, bem como criptococomas intraventriculares ou intraparenquimatosos, no tálamo, gânglios da base e cerebelo, e pseudoquistos nos gânglios da base.^{9,14} Na RM, a meningoencefalite mostra-se como uma hiperintensidade em T2 nas áreas envolvidas, com um realce meníngeo. Os criptococomas têm uma aparência variável, podendo mostrar um edema vasogénico em seu redor com um realce nodular após contraste. Na TC as lesões tanto podem determinar uma zona de hiperdensidade como de hipodensidade.⁹

Tratamento e prognóstico

O prognóstico desta doença depende essencialmente do tratamento antifúngico específico e da redução da HIC que é um importante fator de morbilidade e mortalidade.¹⁷ A terapêutica específica consiste na administração de anfotericina B em combinação com fluconazol durante duas semanas, seguida da toma de fluconazol durante pelo menos oito semanas. A profilaxia é feita com fluconazol e deve ser mantida até se atingir uma contagem de linfócitos TCD4⁺ superior a 200 células/ μ L.³ Esta terapêutica permite uma sobrevivência de 60-70% e na sua ausência o quadro é

quase sempre fatal.¹⁷ Com vista à diminuição da HIC está provada a utilidade da drenagem seriada do líquido por meio de PL, podendo ser necessária a colocação de um shunt ventriculoperitoneal.^{8,17} Assim que possível deve ser também iniciada a TARV de forma a melhorar a resposta imunológica. Nestes doentes a ocorrência de SIRS é verificada em cerca de 10 a 40% dos casos.³

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LMP é uma patologia rara e grave resultante da reativação de Poliomavírus *John Cunningham* (JC) latente no organismo. Esta entidade ocorre quase exclusivamente em imunodeprimidos e em indivíduos portadores de infeção por VIH, sendo comum em doentes com contagens de linfócitos TCD4⁺ entre 50 e 100 células/ μ L.^{3,9,8,18}

Cerca de 80% da população saudável é portadora do vírus e a infeção primária é normalmente assintomática permanecendo o vírus latente nos rins, na medula óssea e nos tecidos linfoides.^{9,18}

A patogénese desta doença ainda não é clara, desconhecendo-se se a reativação ocorre na medula óssea e a entrada do vírus a nível cerebral se dá por meio de linfócitos circulantes ou se a reativação ocorre diretamente no cérebro. Em qualquer dos casos, a sua ação afeta essencialmente os oligodendrócitos originando áreas focais de desmielinização.^{3,9,19}

Manifestações clínicas

O quadro clínico manifesta-se insidiosamente durante semanas a meses, com progressão mantida das lesões sendo a sintomatologia dependente da área cerebral afetada. Geralmente ocorrem perturbações do estado mental, com alterações comportamentais, défices cognitivos e motores, alterações do discurso e da visão.^{8,18,19} Excecionalmente pode manifestar-se de forma súbita e ser confundida com um acidente vascular cerebral.³

Diagnóstico

Para o diagnóstico de LMP pode recorrer-se à deteção do ADN de vírus JC no LCR por PCR, que apesar de uma especificidade alta tem uma sensibilidade baixa, de cerca de 58%. A avaliação citoquímica e bioquímica do LCR habitualmente não é informativa.²

Na TC e na RM é possível observar as lesões desmielinizantes todavia, um resultado normal não permite excluir a doença, já que poderão haver lesões demasiado pequenas para poderem ser detetadas. Estas são tipicamente lesões multifocais desmielinizantes, sem efeito de massa e edema vasogénico, por ausência de reação inflamatória. São lesões bilaterais, assimétricas, hipodensas na TC e hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 na RM, localizadas preferencialmente na área periventricular e na substância branca subcortical. A RM é o exame preferencial para a sua deteção. Também se podem encontrar lesões solitárias, por vezes com alguma necrose e o envolvimento do tálamo e dos gânglios da base é observado em 17% dos doentes.^{2,8,9,18}

O diagnóstico definitivo pode ser feito através da biopsia cerebral.³

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste na TARV, uma vez que não existe nenhuma terapêutica antivírica específica contra o vírus JC. Para além disto, deve ser descontinuada qualquer terapêutica imunossupressora.^{7,8}

Em 90% dos casos esta doença evolui em poucos meses, para uma demência grave e para a morte um ano após o diagnóstico, pelo que é essencial o início precoce da terapêutica.^{8,9} A TARV permite aumentar a sobrevivência de 10% para 50-75%, contudo verifica-se a ocorrência de muitas sequelas neurológicas nos doentes sobreviventes.^{2,3,19}

A presença de linfócitos TCD8⁺ citotóxicos específicos para JC detetados no plasma, são um indicador de maior sobrevivência e de melhoria da resposta imunológica.^{2,3}

É importante salientar que esta é outra das infeções onde com maior frequência ocorre a SIRI, pelo que nas semanas seguintes ao início da TARV é possível observar-se um efeito de massa e um maior realce da lesão.^{9,10} Neste caso, o atraso da TARV

nunca deve ser considerado, na medida em que ela é de facto a única terapêutica possível. A corticoterapia concomitante parece melhorar o prognóstico.^{10,19}

Citomegalovirose

A infeção por CMV, um herpes vírus, pode afetar o cérebro, as meninges, a medula espinhal e as raízes nervosas podendo envolver quer o SNC quer o sistema nervoso periférico. Ao nível do SNC o CMV pode manifestar-se essencialmente por uma encefalite focal ou difusa (esta última mais comum), meningoencefalite, ventriculite ou por mielite. Habitualmente há envolvimento simultâneo de outros órgãos, principalmente da retina, presente em 30% dos doentes com complicações neurológicas por CMV.^{9,20,21}

Tal como a maioria das restantes IO, pode ser a primeira manifestação clínica da infeção por VIH. Habitualmente, tem origem numa infeção primária assintomática ou relativamente benigna em indivíduos saudáveis, a qual permanece latente ao longo do tempo até que ocorra uma supressão do sistema imunitário que provoque a sua reativação. Normalmente, quando a contagem de linfócitos TCD4⁺ é inferior a 50 células/ μ L.⁸

Manifestações clínicas

A encefalite por CMV tem um início súbito com uma rápida progressão e deterioração do estado clínico, manifestando-se essencialmente por alterações do estado mental e por défice cognitivo, com défice de memória, atenção e concentração. Pode envolver ainda os nervos cranianos. A meningoencefalite também evolui rapidamente, mas com mais sinais focais, com maior envolvimento dos pares cranianos e menor défice cognitivo. A mielite é principalmente caracterizada por fraqueza dos membros inferiores e hiperreflexia.²¹

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por meio da deteção do ADN de CMV por PCR no LCR sendo esta uma técnica altamente específica e sensível. A análise das características do

LCR mostra uma predominância de neutrófilos com culturas bacterianas negativas. A avaliação quantitativa por PCR permite avaliar a gravidade da doença e monitorizar a resposta à terapêutica. Os exames imagiológicos são, na maioria das vezes inespecíficos.^{3,20}

Nos casos em que é possível visualizar as lesões, estas podem mostrar-se como uma hipodensidade na TC e uma hiperintensidade em T2 na RM. Pode ser visível um padrão deependimite e realce meníngeo. A utilização de contraste e a sua captação pelas lesões pode auxiliar o diagnóstico. Em casos raros, o CMV pode originar lesões com efeito de massa ou com um realce em anel após o contraste.^{9,20}

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste na combinação de TARV com terapêutica antivírica específica. Este deve ser feito em esquema de indução seguido de manutenção podendo ser utilizado o ganciclovir, geralmente como primeira linha, e o foscarnet em monoterapia ou em combinação. Neste último caso, em doentes com maior progressão da doença ou em que o uso de apenas um dos antivíricos foi insuficiente. Na ausência de tratamento pode haver evolução para a morte em dias ou semanas. A profilaxia com um destes fármacos também está indicada e a prevenção passa por manter a contagens de linfócitos TCD4⁺ acima das 100 células/ μ L^{3,8,20}

O número de casos de infeção por CMV em doentes infetados por VIH pode ser superior ao estimado, uma vez que nem sempre os meios de diagnósticos adequados estão disponíveis nos países em vias de desenvolvimento.²⁰

Estudo retrospectivo de cinco anos (2011-2015), num Serviço de Doenças Infeciosas

Objetivos

Avaliar o número de doentes infetados por VIH com uma IO do SNC definidora de SIDA, internados no Serviço de Doenças Infeciosas do HCC entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, e avaliar as características demográficas, clínicas e laboratoriais de todos os doentes com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral, dada a sua maior prevalência, referida na literatura.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os doentes infetados com VIH e com uma IO do SNC e feita a caracterização dos doentes infetados por toxoplasmose cerebral.

Numa primeira fase, foi feita a revisão dos processos clínicos com a colheita de informação referente à infeção por VIH e ao tipo de IO e numa segunda fase, a colheita de informação demográfica, clínica e laboratorial referente aos doentes com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral, nomeadamente, a idade, o género, a raça, o tipo de infeção por VIH, a história prévia e atual de IO do SNC, número de linfócitos TCD4⁺, carga vírica de VIH, sintomas e sinais clínicos no momento da admissão hospitalar, realização de PCR do LCR para pesquisa de *Toxoplasma gondii* e o seu resultado, pesquisa de anticorposto IgG e IgM anti-toxoplasma no soro, informação relativa à realização de TARV no momento da admissão hospitalar e dados acerca da evolução do quadro clínico. Toda a informação foi recolhida em novembro de 2016.

Na primeira fase, foram incluídos 50 doentes infetados por VIH e com uma IO do SNC. Na segunda fase, foram incluídos os 19 doentes com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral.

Os dados clínicos foram organizados com o Microsoft Excel 2016.

Resultados

O número de doentes infetados por VIH e com uma IO do SNC definidora de SIDA está discriminado no quadro 1.

De janeiro de 2011 a dezembro de 2015 foram internados 50 doentes com o diagnóstico de infeção por VIH e com uma IO do SNC. Dezanove doentes com toxoplasmose cerebral, 14 com LMP, 10 com criptococose, quatro com TB meníngea, dois com CMV e um com diagnóstico provável de LP. O doente com diagnóstico provável de LP recusou a realização de exames complementares de diagnóstico para a sua confirmação.

Quadro 1 - Número de doentes infetados por VIH e com o diagnóstico de infeção oportunista do SNC

| Infecções oportunistas do SNC definidoras de SIDA | N | % |
|---|-----------------------|------|
| Toxoplasmose | 19 | 38% |
| LMP | 14 | 28% |
| Criptococose | 10 | 20% |
| TB Meníngea | 4 | 8% |
| CMV | 2 | 4% |
| LP | 1 (não confirmado) | 2% |
| Total | 50 | 100% |

CMV – citomegalovírus; LMP – leucoencefalopatia multifocal progressiva; LP – linfoma primitivo; N – número de doentes; SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida; SNC – sistema nervoso central; TB - tuberculose

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 19 doentes com diagnóstico de toxoplasmose cerebral (numerados de 1 a 19), nomeadamente a idade, o género, a raça, o tipo de infeção por VIH, a história prévia e atual de IO do SNC, número de linfócitos TCD4⁺, carga vírica do VIH, sintomas e sinais clínicos no momento da admissão hospitalar, realização de PCR do LCR para pesquisa de *Toxoplasma gondii* e o seu resultado, pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-toxoplasma no soro, informação relativa à realização de TARV no momento da admissão hospitalar e dados acerca da evolução do quadro clínico encontram-se descritas no quadro 2.

De janeiro de 2011 a dezembro de 2015, foram internados 19 doentes infetados por VIH e com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral. Onze doentes eram do sexo masculino (57,89%) e oito doentes eram do sexo feminino (42,11%) com uma média de idades de 40 anos (entre os 21 e os 57 anos). De todos os doentes dois eram melanodérmicos, naturais da Guiné – Bissau, os restantes eram leucodérmicos. Todos os doentes com pesquisa de anticorpos contra o VIH tinham infeção por VIH tipo 1.

Em dois doentes (10,52%) a toxoplasmose foi a primeira manifestação clínica da infeção por VIH e em cerca de 16 (84,21%) foi a primeira IO do SNC. Dois doentes tinham diagnóstico prévio de TB cerebral, um com tuberculomas e outro com envolvimento meníngeo, e um doente tinha diagnóstico prévio de toxoplasmose.

Relativamente ao número de linfócitos TCD4⁺, cerca de 18 doentes (94,74%) tinha um número inferior a 200 células/ μ L e destes, 10 (55,56%) tinha um número igual ou inferior a 50 células/ μ L. Quanto à carga vírica, esta era superior a 100.000 cópias/ml em cerca de 15 doentes (78,95%).

Na apresentação clínica, o défice motor foi o sintoma/sinal clínico mais comum, estando presente em cerca de 15 (78,95%) doentes, 12 (80%) dos quais com hemiparesia, seis (40%) com paresia facial e um com paresia braquial. Doze (63,15%) apresentaram-se com sintomas constitucionais dos quais, sete (58,33%) com febre e quatro (33,33%) com perda ponderal. Seis doentes (31,58%) apresentaram-se com cefaleias. Relativamente às alterações do estado mental, estas estiveram presentes em 10 (52,63%) indivíduos, cinco (50%) dos quais com pelo menos uma crise convulsiva, quatro (40%) com confusão mental e dois (20%) com depressão do estado de consciência. Houve ainda perturbação da fala em quatro (21,05%) doentes, dois com lentificação do discurso, um com alteração do conteúdo e outro com afasia, e de alterações visuais em dois (10,52%), um com uma diminuição da acuidade visual e o

outro com escotomas. Quatro (21,05%) doentes tinham desequilíbrio da marcha e três (15,79%) tinham tonturas.

No que diz respeito ao diagnóstico, 15 doentes (78,94%) tinham o registo de realização de PCR para deteção do ADN de *Toxoplasma gondii* no LCR, que se mostrou positiva em nove deles. Quanto à avaliação serológica, esta foi realizada em nove doentes, tendo sido detetada positividade para as imunoglobulinas IgG anti-toxoplasma em oito deles. A positividade para IgM anti-toxoplasma foi detetada em apenas um dos doentes.

De todos os doentes estudados, apenas um, com diagnóstico de VIH há cerca de um mês, cumpria a TARV aquando da admissão hospitalar. Os restantes, ou nunca a tinham realizado ou já a tinham abandonado.

Todos os doentes, após realização de exames imagiológicos e com o diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral, foram submetidos a terapêutica empírica com regime de primeira linha, nomeadamente com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico. Destes, em seis a sulfadiazina teve de ser substituída por clindamicina devido à ocorrência de efeitos adversos.

Exceto um dos doentes que morreu durante o internamento, todos os restantes apresentaram melhoria do seu estado clínico. Após a alta, nove doentes (47,37%) foram reinternados. Cinco por manutenção das lesões em consequência de incumprimento terapêutico (dois deles com diagnóstico de TB cerebral e outro com suspeita de lesão de novo por LP); dois com diagnóstico de epilepsia sequelar a toxoplasmose; um no contexto de SIRS e um por meningite criptocócica.

Quadro 2 – Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de 19 doentes infetados por VIH e com o diagnóstico de toxoplasmose cerebral

| Doente | Género | Idade | Raça | Infeção por VIH | 1ª infeção oportunista do SNC | Linfócitos TCD4 ⁺ /μL | Carga vírica cópias/ml | Sintomas e sinais | PCR para Toxoplasma gondii | Anticorpos anti-toxoplasma | TARV na admissão hospitalar | Evolução |
|--------|--------|-------|--------------|------------------|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------|--|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|
| 1 | F | 34 | Leucodérmica | VIH-1 | Sim | 38,74 | 2.960.000 | Sintomas constitucionais (mal-estar geral, febre, perda ponderal) Alteração estado mental (crise convulsiva). | Positiva | IgM e IgG positivas; | Não | |
| 2 | M | 40 | Leucodérmico | VIH-1 inaugural; | Sim | 122 | 162.990 | Cefaleias. Défice motor (diminuição força membros inferiores). Alterações visuais (diminuição acuidade visual). Desequilíbrio da marcha. | Positiva | - | Não | |
| 3 | M | 43 | Leucodérmico | VIH-1 | Não (história prévia de tuberculomas) | 34 | 95.032 | Sintomas constitucionais (febre). Défice motor (hemiparesia esquerda). Alteração estado mental (depressão estado consciência). | Positiva | - | Não | Internamento seguinte por manutenção das lesões de toxoplasmose e tuberculomas. |
| 4 | M | 43 | Leucodérmico | - | Não (história prévia de toxoplasmose) | 262 | 146 | Cefaleias. Sintomas constitucionais (febre, anorexia, perda ponderal) Alteração do estado mental (crise convulsiva, confusão mental). Desequilíbrio da marcha. | Positiva | - | Não | Internamento seguinte por manutenção das lesões de toxoplasmose e por tuberculose meníngea. |
| 5 | F | 32 | Leucodérmica | VIH-1 | Sim | 28 | 1.341.555 | Défice motor (paresia braquial esquerda). Alteração do estado mental (crise convulsiva). | Negativa | - | Não | Internamento seguinte por meningite criptocócica. |
| 6 | F | 57 | Leucodérmica | VIH-1 inaugural; | Sim | 114 | 242.288 | Défice motor (hemiparesia direita, paresia facial esquerda). Alteração estado mental (confusão mental). Alteração do discurso (lentificação) . | - | IgG positiva IgM negativa | Não | Internamento seguinte por manutenção das lesões de toxoplasmose. |

Continuação na página seguinte

Trabalho final de Mestrado – Infecções oportunistas do SNC definidoras de SIDA

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---|----|---------------|-------|--|-----|-----------|--|----------|------------------------------|-----|--|
| 7 | F | 42 | Leucodérmica | VIH-1 | Sim | 11 | 233.396 | Défice motor (hemiparesia esquerda, paresia facial esquerda). Alteração visual (escotomas). | Negativa | - | Não | |
| 8 | M | 28 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 18 | 655.394 | Cefaleias. Sintomas constitucionais (mal-estar geral, febre, anorexia, perda ponderal). Défice motor (hemiparesia direita). | Positiva | - | Não | Internamento seguinte com Epilepsia sequelar a toxoplasmose. |
| 9 | M | 37 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 101 | 279.000 | Défice motor (hemiparesia direita, paresia facial direita). Alteração do discurso (lentificação). | Positiva | IgG positiva IgM negativa | Não | Internamento seguinte no contexto de IRIS. |
| 10 | M | 50 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 49 | 111.801 | Sintomas constitucionais (febre). Défice motor (hemiparesia esquerda). Alteração estado mental (crise convulsiva). | - | IgG positiva IgM negativa | Não | Internamento seguinte por manutenção das lesões de toxoplasmose. |
| 11 | F | 45 | Leucodérmica | VIH-1 | Sim | 88 | >100.000 | Défice motor (hemiparesia esquerda). Desequilíbrio da marcha. | - | IgG positiva IgM negativa | Não | |
| 12 | M | 37 | Leucodérmico | - | Não (história prévia TB meníngea) | 34 | > 500.000 | Sintomas constitucionais (mal-estar geral, anorexia, perda ponderal). Défice motor (hemiparesia direita). Alteração estado mental (confusão mental). Alteração do discurso (conteúdo). | Negativa | - | Não | |
| 13 | M | 42 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 53 | 66.125 | Cefaleias. Desequilíbrio da marcha. . | Positiva | IgG positiva IgM negativa | Não | |
| 14 | M | 40 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 107 | 210.476 | Défice motor (paresia facial direita). Alteração do estado mental (confusão mental). Alteração do discurso (afasia). | Positiva | IgG positiva IgM negativa | Não | Internamento seguinte com Epilepsia sequelar a toxoplasmose. |
| 15 | F | 36 | Melanodérmica | VIH-1 | Sim | 163 | 129.965 | Sintomas constitucionais (febre). Défice motor (hemiparesia esquerda, paresia facial direita). Alteração estado mental (crise convulsiva). Tonturas. | Positiva | - | Sim | |

Continuação na página seguinte

Trabalho final de Mestrado – Infecções oportunistas do SNC definidoras de SIDA

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---|----|---------------|-------|-----|----|-----------|---|----------|------------------------------|-----|---|
| 16 | F | 21 | Melanodérmica | VIH-1 | Sim | 50 | 149.335 | Sintomas constitucionais (perda ponderal). Tonturas. | Negativo | - | Não | |
| 17 | M | 35 | Leucodérmico | VIH-1 | Sim | 67 | 2.114 | Cefaleias. Sintomas constitucionais (Febre). Défice motor (hemiparesia esquerda, paresia facial direita). Desequilíbrio da marcha e tonturas. | - | IgG positiva IgM negativa | Não | |
| 18 | F | 41 | Leucodérmica | - | Sim | 17 | 319.483 | Alteração estado mental (depressão estado consciência). Défice motor (hemiparesia esquerda). | Negativo | - | Não | Faleceu no internamento |
| 19 | M | 38 | Leucodérmico | - | Sim | 18 | > 500.000 | Cefaleias. Défice motor (hemiparesia esquerda). | Negativa | IgG negativa IgM negativa | Não | Dois internamentos seguintes, por manutenção das lesões de toxoplasmose e suspeita de lesão de novo por LP. |

F – feminino; M – masculino; IRIS – síndrome inflamatória de reconstituição imunológica; LP – linfoma primitivo; PCR – reação em cadeia de polimerase; TARV – terapêutica antirretrovírica; VIH – vírus da imunodeficiência humana

Discussão

De acordo com os dados descritos, a toxoplasmose cerebral (19 casos) foi a IO do SNC mais diagnosticada no Serviço de Doenças Infecciosas do HCC no período analisado. Seguida pela LMP (14 casos) e pela criptococose (10 casos). Menos comum foram a TB meníngea (quatro casos) e a infeção por CMV (dois casos). O LP foi suspeitado em um dos doentes, que recusou a realização de exames complementares para a sua confirmação.

Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura onde se verifica que, em países desenvolvidos, a infeção por toxoplasmose é a mais frequente. A LMP, apesar de rara e associada a grande imunodepressão, foi encontrada num número significativo de doentes. Já a TB cerebral e a criptococose, mais frequentes nos países em desenvolvimento, também são observadas no nosso meio, dada a prevalência de TB entre nós e o elevado número de imigrantes de áreas endémicas.

Relativamente à infeção por CMV e ao LP do SNC, elas foram as menos observadas, tal como se descreve atualmente, depois da introdução da TARV.

A avaliação dos doentes com toxoplasmose permitiu verificar que ela pode surgir como primeira manifestação da infeção por VIH e que a sua ocorrência se dá sobretudo em doentes em fase avançada de imunodepressão, com contagens celulares de linfócitos TCD4⁺ inferiores a 200 células/ μ L e com elevados níveis de carga vírica. A sintomatologia apresentada por cada um dos doentes foi variada e inespecífica, tendo-se observado uma maior predominância de sintomas constitucionais, de défices motores e de alterações do estado de consciência.

A maioria dos doentes não tinha acompanhamento clínico ou terapêutico por abandono ou desconhecimento do seu diagnóstico, e daí o elevado grau de imunodepressão no momento do diagnóstico. Este facto demonstra a importância do seguimento e acompanhamento dos doentes com infeção por VIH.

A abordagem diagnóstica e terapêutica dos 19 doentes seguiu o recomendado. Todos os doentes, após observação clínica e realização de exames imagiológicos e, porque apresentavam um exame neurológico alterado e evidência radiológica de lesões típicas, foram submetidos, independentemente do resultado da PCR ao nível do LCR e da presença de imunoglobulinas IgG e IgM, a terapêutica empírica com um regime de primeira linha (sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico), tendo-se verificado uma resposta clínica favorável em 18 deles.

Conclusão

Apesar da TARV, as IO do SNC ainda são uma preocupação nos nossos dias e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial aquando da abordagem de doentes com infeção por VIH que se apresentam com sintomatologia neurológica. A sua ocorrência está com frequência associada ao incumprimento terapêutico e ao abandono do tratamento. Elas podem ser a primeira manifestação de infeção pelo VIH, pelo que deve ser mantido um elevado grau de suspeição diagnóstica.

Com vista à prevenção destas IO, é fundamental a generalização da TARV e a melhoria dos níveis de adesão ao tratamento.

Agradecimentos

Ao Dr. Fernando Maltez por me ter ajudado na elaboração deste trabalho final de mestrado, de todo o apoio prestado ao longo da sua realização e por me ter permitido consultar os dados dos doentes incluídos neste estudo.

À D.^a Paula, secretária do serviço de Doenças Infeciosas do Hospital Curry Cabral por toda a disponibilidade e ajuda na recolha dos dados dos doentes incluídos neste estudo.

À minha família e aos meus amigos por todo o apoio incondicional durante a realização deste trabalho.

Bibliografia

1. WHO- World Health Organization, HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/>. Acesso a 4 de outubro de 2016.
2. Pasquier R., and Korallnik I. (2003) The neurological manifestations of HIV infection. *Schweizer Archiv Fur Neurologie Und Psychiatrie* 154:178-185.
3. Tan I., Smith B., Geldern G., Mateen F., and McArthur J.(2012) HIV – associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology* 11(7): 605-617.
4. Sonkar S., Gupta A., Atam V., Chaudhary S., Tripathi A., and Sonkar G. (2012) Clinical Profile of Neurological Manifestations in HIV-positive Patients. *North American Journal of Medical Sciences* 4(11): 596-599.
5. Solu M., Dandge V., Kalra P., Prajapati R., and Joshi A. (2012) Clinical Profile of HIV Positive Patients with Neurological Manifestations. *Gujarat Medical Journal* 67(2):98-103.
6. Dhadke S.V., Dhadke V.N., Mahajan N.P., and Korade M.B. (2014) Clinical profile of neurological complications in HIV-reactive patients and their relation with CD4. *International Journal of Medicine and Biomedical Research* 3(2):91-100.
7. McArthur J. (2005) Update on the Neurological Manifestations of HIV. *The PRN Notebook* 10(3):18-23.
8. Rao V., and Thomas F. (2005) Neurological Complication of HIV/AIDS. *Beta* 17(2):37-46.
9. Smith A., Smirniotopoulos J., and Rushing E. (2008) CNS Infections Associated with HIV Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 28(7):2033-2058.
10. Nath A., and Jonhson T. (2014) New Insights into immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of the CNS. *Curr Opin HIV AIDS* 9(6):572-578.
11. Basri R., and Majdiah W. (2013) Neurological Manifestations of HIV-1 Infection and Markers for HIV Progression, “Current Perspectives in HIV Infection” 8:137-160.
12. Basavaraju A. (2016) Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Tropical Parasitology* 6(2):129-135.

13. Ruiz M. (2016) A Novel Case of Solitary Cerebral Toxoplasmosis Mimicking Glioblastoma as the First Presentation of HIV. *Journal of Clinical Neurology* 12(2):248-250.
14. Koshy J., Deodhar D., Brar I., Pandian J., Jonh M., Oberoi A., Mohan S., Mani A., Malhotra N., and Singh N.(2016) CNS manifestations in HIV patients in the antirretroviral therapy era – Scenario from a developing country. *Chrismed Journal of Health and Research* 2(3):245-250.
15. Vinnar C., and Macgregor R. (2009) Tuberculous Meningitis in HIV – Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Reports* 6(3):139-145.
16. Powderly W. (2000) Cryptococcal meningites in HIV-infected patients. *Current Infectious Disease Reports* 2(4):352-357.
17. Ângela C., Leal D., Carvalho A., Oliveira N., Pimentel T., e Ferreira M.(2009) Meningite criptocócica em doentes com infecção VIH – análise retrospectiva dos casos seguidos no H. S. Marcos entre 1998 e 2004. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 16(4):216-223.
18. Siddiqi Z., Karoli R., Fatima J., Dey R., and Kazmi K. (2014) A Case of Cerebellar Dysarthria as the Presenting Sympton of HIV Infection. *Journal of the Association of Physicians of India* 62:731-733.
19. Augusto L., Neves N., Reis C., Abreu C., and Sarmiento A. (2015) Clinical and Radiological Characterization of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature, *Acta Médica Portuguesa* 28(3):286-296.
20. Silva C., Oliveira A., Vilas-Boas L., Fink M., Pannuti C., and Vidal J. (2010) Neurological cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 52(6):305-310.
21. Alfshawy M. (2015) Plyradiculopathy and Gastroparesis due to Cytomegalovirus Infection in AIDS: A Case Report and Review of Literature, *American Journal of Case Reports* 16:801-804.